

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:	United States Patent and Trademark Office (Box PCT) Crystal Plaza 2 Washington, DC 20231 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office	

Date of mailing:	11 September 1998 (11.09.98)
International application No.:	PCT/JP98/00909
Applicant's or agent's file reference:	P98-10
International filing date:	04 March 1998 (04.03.98)
Priority date:	07 March 1997 (07.03.97)
Applicant:	JIN, Tienan et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:	<input checked="" type="checkbox"/> in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:	16 July 1998 (16.07.98)	<input type="checkbox"/> in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:
2. The election	<input checked="" type="checkbox"/> was		<input type="checkbox"/> was not
made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).			

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Facsimile No.: (41-22) 740.14.35
Authorized officer:	J. Zahra
Telephone No.: (41-22) 338.83.38	



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int national application No.
PCT/JP98/00909

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int. Cl. A61K35/28, 35/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int. Cl. A61K35/00-35/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shunan Koho 1940-1998 Toroku Jitsuyo Shunan Koho 1994-1998
Kokai Jitsuyo Shunan Koho 1971-1998

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), BIOSIS (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHANG, Y. et al., Eur. J. Immunol. 1994, Vol. 24, No. 7, pages 1558-1565	1-4, 8
A	JP, 60-502103, A (The Trustees of Columbia University in the City of New York), December 5, 1985 (05. 12. 85) & EP, 159325, A & US, 4861704, A & US, 4946438, A	1-4, 8
A	JP, 6-298654, A (Sumitomo Electric Industries, Ltd.), October 25, 1994 (25. 10. 94) (Family: none)	1-4, 8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search June 1, 1998 (01. 06. 98)
Date of mailing of the international search report June 9, 1998 (09. 06. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer
Telephone No.

Facsimile No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/00909

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5-7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: claims 5 to 7 relate to methods for inducing immune tolerance to involve the step of administering specific medicinal compositions to patients and, therefore, pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

to required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.





P.B.5818 - Patentaan 2
2280 HV Rijswijk (ZH)
☎ +31 70 340 2040
TX 31651 epo.nl
FAX +31 70 340 3016

Europäisches
Patentamt
Zweigstelle
in Den Haag
Recherchen-
abteilung

European
Patent Office
Branch at
The Hague
Search
Division

Office européen
des brevets
Département à
La Haye
Division de la
recherche

HOFFMANN - EITLÉ
Patent- und Rechtsanwälte
Arabellastrasse 4
81925 München
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN
06. März 2000
HOFFMANN - EITLÉ, MÜNCHEN
PATENTANWÄLTE RECHTSANWÄLTE

Datum/Date
01.03.00

Zeichen/Ref./Réf. 79 457 a/f1	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Brevet n°. 98905773.2-2107-JP9800909	Armider/Applicant/Demandeur/Patenthaber/Propriétaire/Titulaire OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
----------------------------------	---	---

COMMUNICATION

The European Patent Office herewith transmits as an enclosure the European search report for the above-mentioned European patent application.
If applicable, copies of the documents cited in the European search report are attached.
☒ Additional set(s) of copies of the documents cited in the European search report is (are) enclosed as well.

REFUND OF THE SEARCH FEE

If applicable under Article 10 Rules relating to fees, a separate communication from the Receiving Section on the refund of the search fee will be sent later.







DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cls)
X	EID A ET AL: "Induction of transplantation tolerance by intraportal injection of allogeneic bone marrow cells. Possible implications for intrauterine bone marrow transplantation across major histocompatibility barriers." 109-12. XP000872310 * abstract *	1-4, 7, 8	A61K35/28 A61K35/14
X	GORCZYNSKI R M ET AL: "Prolongation of rat small bowel or renal allograft survival by pretransplant transfusion and/or by varying the route of allograft venous drainage." (1994 OCT 15) 58 (7) 816-20. XP000872326 * abstract *	1-4, 8	
X	YOSHIMURA N ET AL: "The effects of peroperative portal venous inoculation with donor lymphocytes on renal allograft survival in the rat. I. Specific suppression of donor grafts and suppressor factor in the serum." TRANSPLANTATION, (1990 JAN) 49 (1) 167-71. XP000872316 * abstract *	1-4, 8	TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cls)
P, X	MORITA, HARUO ET AL: "A strategy for organ allografts without using immunosuppressants or irradiation" PROC. NATL. ACAD. SCI. U. S. A. (1998), 95(12), 6947-6952, XP000872835 * the whole document *	1-8	A61K
The supplementary search report has been based on the last set of claims valid and available at the start of the search.			
Place of search		Date of completion of the search	Examiner
MUNICH		23 February 2000	Seegert, K
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS			
X: particularly relevant if taken alone Y: particularly relevant if combined with another document of the same category A: technological background O: non-written disclosure P: intermediate document T: theory or principle underlying the invention E: earlier patent document, but published on, or after the filing date D: document cited in the application L: document cited for other reasons S: member of the same patent family, corresponding document			

PCT
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 72.2)

To: SAEGUSA, Eiji Kitahama TNK Building 1-7-1, Dosho-machi Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 541-0045 JAPON		Date of mailing (day/month/year) 15 September 1999 (15.09.99)	
From the INTERNATIONAL BUREAU		Applicant's or agent's file reference P98-10	
IMPORTANT NOTIFICATION		International application No. PCT/JP98/00909	
		Applicant OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	
		International filing date (day/month/year) 04 March 1998 (04.03.98)	

1. Transmittal of the translation to the applicant.
The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.
2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.
The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:
EP, US
The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:
None
3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).
The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.
It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Sean Taylor Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P98-10		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/JP98/00909	International filing date (day/month/year) 04 March 1998 (04.03.1998)	Priority date (day/month/year) 07 March 1997 (07.03.1997)	International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 35/28, 35/14
Applicant OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.			

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.	3. This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of _____ sheets.		

3. This report contains indications relating to the following items:	<input checked="" type="checkbox"/> I Basis of the report <input type="checkbox"/> II Priority <input checked="" type="checkbox"/> III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability <input type="checkbox"/> IV Lack of unity of invention <input checked="" type="checkbox"/> V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement <input type="checkbox"/> VI Certain documents cited <input type="checkbox"/> VII Certain defects in the international application <input type="checkbox"/> VIII Certain observations on the international application
--	---

Date of submission of the demand 16 July 1998 (16.07.1998)	Date of completion of this report 20 April 1999 (20.04.1999)
Name and mailing address of the IPEA/JP Japanese Patent Office, 4-3 Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan Facsimile No.	Authorized officer Telephone No. (81-3) 3581 1101

Translation

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:

☒ the international application as originally filed☐ the description:

pages

, as originally filed
pages, filed with the demand

, filed with the letter of

pages

the claims:

pages

, as originally filed
pages, as amended (together with any statement under Article 19
pages, filed with the demand

pages

, filed with the letter of

pages

the drawings:

pages

, as originally filed
pages, filed with the demand

pages

, filed with the letter of

pages

☐ the sequence listing part of the description:

pages

, as originally filed
pages, filed with the demand

pages

, filed with the letter of

pages

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language
the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

☐

contained in the international application in written form.

☐

filed together with the international application in computer readable form.

☐

furnished subsequently to this Authority in written form.

☐

furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐

The statement that the subsequently furnished listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐

The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

☐

The amendments have resulted in the cancellation of:

☐

the description, pages

☐

the claims, Nos.

☐

the drawings, sheets/fig

5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item I and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. S-7

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. S-7 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ by the description that no meaningful opinion could be formed. _____ are so inadequately supported

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

Claims pertain to methods for treatment of the human body
by surgery or therapy.

Continuation of: III. 1.

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

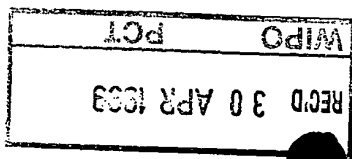
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.
PCT/JP 98/00909

99 OCT -4 P3:19

715

特許協力条約



国際予備審査報告

PCT

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 P 98-10	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J 98/00909	国際出願日 (日.月.年) 04.03.98	優先日 (日.月.年) 07.03.97
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. A61K35/28, 35/14		
出願人 (氏名又は名称) 大塚製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。	2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。	3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
<input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。		
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。		
I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎	II <input type="checkbox"/> 優先権	III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の作成
IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如	V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるため の文献及び説明 ある種の引用文献	VI <input type="checkbox"/> 国際出願の不備
VII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見	VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見	

国際予備審査の請求書を受理した日 16.07.98	名称及び優先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号
国際予備審査報告を作成した日 20.04.99	特許庁審査官 (権限のある職員) 内田 淳子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492
4P 8115	

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

国際予備審査報告

国際出願番号 PCT/JP98/00909

1. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書 第 _____ ページ、
明細書 第 _____ ページ、
明細書 第 _____ ページ、
出願時に提出されたもの
国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
付の書簡と共に提出されたもの

☐ 請求の範囲 第 _____ 項、
請求の範囲 第 _____ 項、
請求の範囲 第 _____ 項、
出願時に提出されたもの
PCT19条の規定に基づき補正されたもの
国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 _____ ページ/図、
図面 第 _____ ページ/図、
図面 第 _____ ページ/図、
出願時に提出されたもの
国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、
出願時に提出されたもの
国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語

☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語

☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述

☐ 書面の提出があった

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ

☐ 請求の範囲 第 _____ 項

☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認めら
れるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上
記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲

5-7

理由:

☒ この国際出願又は請求の範囲 5-7 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている (具体的に記載すること)。
手術又は治療による、人の身体の処置方法である。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面 (次に示す部分) 又は請求の範囲に記載が、不明確であるため、見解を示すことができない (具体的に記載すること)。
の

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲裏付けを欠くため、見解を示すことができない。
が、明細書による十分な

☐ 請求の範囲 について、国際調査報告が作成されていない。

2. スクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書 C (塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン) に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。
☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。
☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条 (PCT35条(2)) に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲 1-4, 8 有

請求の範囲 1-4, 8 有

請求の範囲 1-4, 8 有

進歩性 (IS)

請求の範囲 1-4, 8 有

請求の範囲 1-4, 8 有

請求の範囲 1-4, 8 有

産業上の利用可能性 (IA)

請求の範囲 1-4, 8 有

請求の範囲 1-4, 8 有

請求の範囲 1-4, 8 有

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

国際調査報告に記載されたいずれの文献にも、造血幹細胞、造血前駆細胞、成熟リンパ球又はそれら混合物を含む寛容原を有効成分とする門脈投与用の第1医薬組成物と上記寛容原を有効成分とする静脈内投与用の第2医薬組成物からなる免疫寛容剤について記載も示唆もないので、請求項1-4及び8記載の発明は、新規性、進歩性を有する。

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

69/380579

Translation
500

Applicant's or agent's file reference P98-10		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/JP98/00909	International filing date (day/month/year) 04 March 1998 (04.03.1998)	Priority date (day/month/year) 07 March 1997 (07.03.1997)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 35/28, 35/14			
Applicant OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.			

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> I Basis of the report</p> <p><input type="checkbox"/> II Priority</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p><input type="checkbox"/> IV Lack of unity of invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p><input type="checkbox"/> VI Certain documents cited</p> <p><input type="checkbox"/> VII Certain defects in the international application</p> <p><input type="checkbox"/> VIII Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 16 July 1998 (16.07.1998)	Date of completion of this report 20 April 1999 (20.04.1999)
Name and mailing address of the IPEA/JP Japanese Patent Office, 4-3 Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No. (81-3) 3581 1101
Facsimile No.	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application: *

☒ the international application as originally filed☐ the description:

pages
pages
pages, as originally filed
pages, filed with the demand
pages, filed with the letter of

☐ the claims:

pages
pages
pages, as amended (together with any statement under Article 19
pages, filed with the demand
pages, filed with the letter of

☐ the drawings:

pages
pages
pages, as originally filed
pages, filed with the demand
pages, filed with the letter of

☐ the sequence listing part of the description:

pages
pages
pages, as originally filed
pages, filed with the demand
pages, filed with the letter of

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is:

the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).

the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).

the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

contained in the international application in written form.

filed together with the international application in computer readable form.

furnished subsequently to this Authority in written form.

furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages

the claims, Nos.

the drawings, sheets/fig

5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)). **

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item I and annexed to this report.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 5-7

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 5-7 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

☐ the claims, or said claims Nos. by the description that no meaningful opinion could be formed. are so inadequately supported

☐ no international search report has been established for said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP 98/00909

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

Claims pertain to methods for treatment of the human body
by surgery or therapy.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Statement		1.	
Novelty (N)	Claims	1-4, 8	YES
	Claims	1-4, 8	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-4, 8	YES
	Claims	1-4, 8	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-4, 8	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

None of the documents cited in the International Search Report discloses or suggests an immune tolerance inducer which consists of a first medicinal composition for intraportal administration which contains as the active ingredient tolerogens containing hematopoietic cells, prehematopoietic cells, mature lymphocytes or a mixture thereof and a second medicinal composition for intravenous administration which contains as the active substance the above-mentioned tolerogens. Therefore, the invention disclosed in Claims 4 through 8 is novel and involves an inventive step.

出願人又は代理人 の書類記号 P 98-10	国際出願番号 PCT/J P 98/00909	出願人(氏名又は名称) 大塚製薬株式会社
今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	国際出願日 (日.月.年) 04.03.98	優先日 (日.月.年) 07.03.97

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第1欄参照)。

2. ☐ 発明の単一性が欠如している(第2欄参照)。

3. ☐ この国際出願は、ヌクレオチド及び/又はアミノ酸配列リストを含んでおり、次の配列リストに基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願と共に提出されたもの

☐ 出願人がこの国際出願とは別に提出したもの

☐ しかし、出願時の国際出願の開示の範囲を越える事項を含まない旨を記載した書面が添付されていない

☐ この国際調査機関が書換えたもの

4. 発明の名称は

☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は

☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第三欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
第 _____ 図とする。☐ 出願人が示したとおりである。

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一言よく表している。

第1欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 5-7 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。請求の範囲 5-7 は、患者に所定の医薬組成物を投与する工程を含む免疫寛容誘導方法に関するものであるから、手術又は治療による人体の体の処置方法に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

国際調査報告

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		Int. C1 [°] A61K35/28, 35/14	
B. 調査を行った分野		調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))	
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		日本国実用新案公報 1940-1998年 日本国公開実用新案公報 1971-1998年 日本国登録実用新案公報 1994-1998年	
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
CA (STN), BIOSIS (DIALOG)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号	関連する
A	ZHANG, Y. et al., Eur. J. Immunol. 1994, Vol. 24, No. 7, pages 1558-1565	1-4, 8	1-4, 8
A	J.P. 60-502103, A (サ・トラスライズ・オブ・コロ ンビ・ユニヴァーシティ・オブ・ニュー・ヨ ーク) 5, 12月, 1985 (05. 12. 85) & EP, 159 325, A&US, 4861704, A&US, 4946438, A	1-4, 8	1-4, 8
A	J.P. 6-298654, A (住友電気工業株式会社) 25. 10 月, 1994 (25. 10. 94) (フミリーナシ)	1-4, 8	1-4, 8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等による文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 06. 98

国際調査報告の発送日

09.06.98

国際調査機関の名称及びびあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
内田 淳子



4C 8115

電話番号 03-3581-1101 内線 3454





<p>(51) 国際特許分類6 A61K 35/28, 35/14</p> <p>A1</p> <p>(11) 国際公開番号 WO98/39016</p> <p>(43) 国際公開日 1998年9月11日(11.09.98)</p>	<p>(54) Title: IMMUNE TOLERANCE INDUCERS</p> <p>(54) 発明の名称 免疫寛容誘導剤</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Novel immune tolerance inducers with which immune tolerance can be induced by a procedure with little invasion and thus transplanted organs can be sustained without resort to immunosuppressants. The above immune tolerance inducers are drugs consisting of a first medicinal composition for intraportal administration which contains as the active ingredient tolerogens containing hematopoietic cells, prehematopoietic cells, mature lymphocytes or mixtures thereof and a second medicinal composition for intravenous administration which contains as the active ingredient the above tolerogens, or drugs for single administration which are to be used in inducing immune tolerance together with radiation and contain as the active ingredient tolerogens containing hematopoietic cells, prehematopoietic cells or mixtures thereof.</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/00909</p> <p>(22) 国際出願日 1998年3月4日(04.03.98)</p> <p>(30) 優先権主張 特願平9/52930 特願平9/155015 特願平9/346737</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒101-0048 東京都千代田区神田司町2丁目9番地 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 金 鉄南(JIN, Tienan) [CN/JP] 〒536-0012 大阪府大阪市城東区天王田4丁目29-401号 Osaka, (JP)</p> <p>杉浦喜久弥(SUGIURA, Kikuya) [JP/JP] 〒573-1155 大阪府枚方市招堤南町1-47-1-105 Osaka, (JP)</p> <p>森田治雄(MORITA, Haruo) [JP/JP] 〒535-0003 大阪府大阪市旭区中宮2-14-5 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), 北浜TNCエール Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 井理士 三枝英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 足立正一(ADACHI, Masakazu) [JP/JP] 〒370-0864 群馬県高崎市石原町3493-9 Gunma, (JP)</p> <p>池原 進(KIYOHARA, Susumu) [JP/JP] 〒534-0016 大阪府大阪市都島区友通町1丁目5-8-1004 Osaka, (JP)</p> <p>十河真司(SOGO, Shinji) [JP/JP] 〒770-0943 徳島県徳島市中昭和町2-39-1-205 Tokushima, (JP)</p> <p>山西一也(YAMANISHI, Kazuya) [JP/JP] 〒770-8012 徳島県徳島市大原町東千代ヶ丸19-139 Tokushima, (JP)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

本発明は、免疫抑制剤による維持を必要とせず、侵襲の少ない処置により免疫寛容を誘導でき、移植臓器の維持を可能とする新しい免疫寛容誘導剤を提供するものであって、該免疫寛容誘導剤は、造血幹細胞、造血前駆細胞、成熟リンパ球又はそれら混合物を含む寛容原を有効成分とする門脈内投与用の第1医薬組成物及び上記寛容原を有効成分とする静脈内投与用の第2医薬組成物からなるか、或いは放射線照射と共に免疫寛容の誘導に用いられる医薬であって、造血幹細胞、造血前駆細胞又はそれら混合物を含む寛容原を有効成分とする単回投与用医薬形態からなる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FR	フランス	SS	スロバキア
AM	アルメニア	GA	ガボン	ST	セント・トメ・プリンシペ
AN	アンゴラ	GB	イギリス	SV	エルサルバドル
AO	アンゴラ	GD	グアドループ	TD	チュニジア
AT	オーストリア	GE	ジョージア	TF	フランス領南方・極地地域
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GR	ギリシャ	VG	ヴァージン諸島
BB	バハマ	HN	ホンデュラス	VI	ヴァージン諸島
BD	バングラデシュ	HR	クロアチア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
BE	ベルギー	HU	ハンガリー	VE	ベネズエラ
BF	ブルキナファソ	IE	アイルランド	VG	ヴァージン諸島
BG	ブルガリア	IL	イスラエル	VI	ヴァージン諸島
BH	バーレーン	IN	インド	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
BI	ブルンジ	IO	インド洋領土	VE	ベネズエラ
BJ	ベナン	IT	イタリア	VG	ヴァージン諸島
BK	バングラ	JE	ジャージー	VI	ヴァージン諸島
BL	ブルル	JM	ジャマイカ	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
BM	バハマ	JO	ヨルダン	VE	ベネズエラ
BN	ブルネイ	KG	キルギス	VG	ヴァージン諸島
BO	ボリビア	KH	カンボジア	VI	ヴァージン諸島
BR	ブラジル	KI	キリバティ	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
BS	バハマ	KJ	キリバス	VE	ベネズエラ
BT	ブータン	KM	コモロ	VG	ヴァージン諸島
BV	ブーヴィエ	KN	セント・クリストファー・ネイビス	VI	ヴァージン諸島
BW	ボツワナ	KO	韓国	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
BY	ベラルーシ	KP	北朝鮮	VE	ベネズエラ
BZ	ベリーズ	KR	韓国	VG	ヴァージン諸島
CA	カナダ	KS	カザフスタン	VI	ヴァージン諸島
CC	ココス諸島	KU	クウェート	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
CD	コンゴ民主共和国	KV	カザフスタン	VE	ベネズエラ
CE	セネガル	KW	クウェート	VG	ヴァージン諸島
CF	中央アフリカ共和国	KY	ケイマン諸島	VI	ヴァージン諸島
CG	コンゴ共和国	KZ	カザフスタン	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
CH	スイス	LA	ラオス	VE	ベネズエラ
CI	コート・ダヴォア	LB	レバノン	VG	ヴァージン諸島
CK	クック諸島	LC	セント・ルシア	VI	ヴァージン諸島
CL	チリ	LI	リヒテンシュタイン	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
CM	コモロ	LK	スリランカ	VE	ベネズエラ
CN	中国	LR	ラトビア	VG	ヴァージン諸島
CO	コロンビア	LS	レソト	VI	ヴァージン諸島
CR	コスタリカ	LT	リトアニア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
CU	キューバ	LU	ルクセンブルグ	VE	ベネズエラ
CV	カボ・ベルデ	LV	ラトビア	VG	ヴァージン諸島
CW	キュラソー	LY	リビア	VI	ヴァージン諸島
CX	クリスマス島	MA	モロッコ	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
CY	キプロス	MC	モナコ	VE	ベネズエラ
CZ	チェコ	MD	モルドバ	VG	ヴァージン諸島
DE	ドイツ	ME	メキシコ	VI	ヴァージン諸島
DF	ドイツ	MG	マダガスカル	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
DG	ドイツ	MH	マーシャル諸島	VE	ベネズエラ
DH	ドイツ	MI	ミクロネシア	VG	ヴァージン諸島
DI	ドイツ	ML	マリ	VI	ヴァージン諸島
DJ	ジブチ	MM	ミャンマー	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
DK	デンマーク	MN	モンゴル	VE	ベネズエラ
DL	ドイツ	MO	モナコ	VG	ヴァージン諸島
DM	ドイツ	MP	マリアナ諸島	VI	ヴァージン諸島
DN	ドイツ	MQ	マルティニーク	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
DO	ドミニカ	MR	モーリタニア	VE	ベネズエラ
DP	ドイツ	MS	モリシウス	VG	ヴァージン諸島
DQ	ドイツ	MT	マルタ	VI	ヴァージン諸島
DR	ドイツ	MU	モーリシャス	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
DS	ドイツ	MV	モルディブ	VE	ベネズエラ
DT	ドイツ	MW	マラウイ	VG	ヴァージン諸島
DU	ドイツ	MX	メキシコ	VI	ヴァージン諸島
DV	ドイツ	MY	マレーシア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
DW	ドイツ	MZ	モザンビーク	VE	ベネズエラ
DX	ドイツ	NA	ナミビア	VG	ヴァージン諸島
DY	ドイツ	NC	ニューカレドニア	VI	ヴァージン諸島
DZ	アルジェリア	NE	ニジェール	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
EA	エスパーニャ	NG	ナイジェリア	VE	ベネズエラ
EB	エスパーニャ	NH	ニュージーランド	VG	ヴァージン諸島
EC	エクアドル	NI	ニカラガ	VI	ヴァージン諸島
ED	エクアドル	NL	オランダ	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
EE	エストニア	NO	ノルウェー	VE	ベネズエラ
EF	エストニア	NP	ネパール	VG	ヴァージン諸島
EG	エジプト	NR	ナウル	VI	ヴァージン諸島
EH	エジプト	NU	ニュージーランド	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
EI	アイルランド	NV	ネバダ	VE	ベネズエラ
EJ	アイルランド	NW	ニューウェッド	VG	ヴァージン諸島
EK	エジプト	NX	ネバダ	VI	ヴァージン諸島
EL	ギリシャ	NY	ニューヨーク	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
EM	エルサルバドル	NZ	ニュージーランド	VE	ベネズエラ
EN	エルサルバドル	OA	オマーン	VG	ヴァージン諸島
EO	エルサルバドル	OB	オーストラリア	VI	ヴァージン諸島
EP	エルサルバドル	OC	オセアニア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
EQ	エクアドル	OD	オーストラリア	VE	ベネズエラ
ER	エリトリア	OE	オーストラリア	VG	ヴァージン諸島
ES	スペイン	OF	オーストラリア	VI	ヴァージン諸島
EU	ユーロ	OG	オーストラリア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
EV	エストニア	OH	オーストラリア	VE	ベネズエラ
EW	エクアドル	OI	オーストラリア	VG	ヴァージン諸島
EX	エクアドル	OJ	オーストラリア	VI	ヴァージン諸島
EY	エストニア	OK	オーストラリア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
EZ	エクアドル	OL	オーストラリア	VE	ベネズエラ
FA	フランス	OM	オマーン	VG	ヴァージン諸島
FB	フランス	ON	オーストラリア	VI	ヴァージン諸島
FC	フランス	OO	オーストラリア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
FD	フランス	OP	オーストラリア	VE	ベネズエラ
FE	フランス	OQ	オーストラリア	VG	ヴァージン諸島
FF	フランス	OR	オーストラリア	VI	ヴァージン諸島
FG	フランス	OS	オーストラリア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
FH	フランス	OT	オーストラリア	VE	ベネズエラ
FI	フィンランド	OU	オーストラリア	VG	ヴァージン諸島
FJ	フィジー	OV	オーストラリア	VI	ヴァージン諸島
FK	フークランド	OW	オーストラリア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
FL	フィンランド	OX	オーストラリア	VE	ベネズエラ
FM	ミクロネシア	OY	オーストラリア	VG	ヴァージン諸島
FN	フィンランド	OZ	オーストラリア	VI	ヴァージン諸島
FO	フェロエ諸島	PA	パナマ	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
FP	フランス	PB	パナマ	VE	ベネズエラ
FQ	フランス	PC	パナマ	VG	ヴァージン諸島
FR	フランス	PD	パナマ	VI	ヴァージン諸島
FS	フランス	PE	ペルー	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
FT	フランス	PF	パナマ	VE	ベネズエラ
FU	フランス	PG	パプアニューギニア	VG	ヴァージン諸島
FV	フランス	PH	フィリピン	VI	ヴァージン諸島
FW	フランス	PI	パプアニューギニア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
FX	フランス	PJ	パナマ	VE	ベネズエラ
FY	フランス	PK	パキスタン	VG	ヴァージン諸島
FZ	フランス	PL	ポーランド	VI	ヴァージン諸島
GA	ガボン	PM	セント・ピエール・ミクロン	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
GB	イギリス	PN	パナマ	VE	ベネズエラ
GC	グアドループ	PO	パナマ	VG	ヴァージン諸島
GD	グアドループ	PP	パナマ	VI	ヴァージン諸島
GE	ジョージア	PQ	パナマ	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
GF	フランス領ギアナ	PR	パナマ	VE	ベネズエラ
GG	グアドループ	PS	パナマ	VG	ヴァージン諸島
GH	ギリシャ	PT	ポルトガル	VI	ヴァージン諸島
GI	ギブラルタル	PU	パナマ	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
GJ	ギブラルタル	PV	パナマ	VE	ベネズエラ
GK	ギリシャ	PW	パナマ	VG	ヴァージン諸島
GL	グリーンランド	PX	パナマ	VI	ヴァージン諸島
GM	グアム	PY	パラグアイ	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
GN	グアテマラ	PZ	パナマ	VE	ベネズエラ
GO	グアテマラ	QA	カタール	VG	ヴァージン諸島
GP	グアドループ	QB	カタール	VI	ヴァージン諸島
GQ	ギニア	QC	カタール	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
GR	ギリシャ	QD	カタール	VE	ベネズエラ
GS	南ジョージア	QE	カタール	VG	ヴァージン諸島
GT	グアテマラ	QF	カタール	VI	ヴァージン諸島
GU	グアム	QG	カタール	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
GV	グアテマラ	QH	カタール	VE	ベネズエラ
GW	ギニア	QI	カタール	VG	ヴァージン諸島
GX	グアテマラ	QJ	カタール	VI	ヴァージン諸島
GY	ガイアナ	QK	カタール	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
HA	ハイチ	QL	カタール	VE	ベネズエラ
HB	ハイチ	QM	カタール	VG	ヴァージン諸島
HC	ハイチ	QN	カタール	VI	ヴァージン諸島
HD	ハイチ	QO	カタール	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
HE	ハイチ	QP	カタール	VE	ベネズエラ
HF	ハイチ	QQ	カタール	VG	ヴァージン諸島
HG	ハンガリー	QR	カタール	VI	ヴァージン諸島
HH	ハンガリー	QS	カタール	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
HI	ハワイ	QT	カタール	VE	ベネズエラ
HJ	ハワイ	QU	カタール	VG	ヴァージン諸島
HK	香港	QV	カタール	VI	ヴァージン諸島
HL	韓国	QW	カタール	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
HM	ハンガリー	QX	カタール	VE	ベネズエラ
HN	ホンデュラス	QY	カタール	VG	ヴァージン諸島
HO	ホンデュラス	QZ	カタール	VI	ヴァージン諸島
HP	ホンデュラス	RA	ラトビア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
HQ	ホンデュラス	RB	ラトビア	VE	ベネズエラ
HR	クロアチア	RC	ラトビア	VG	ヴァージン諸島
HS	韓国	RD	ラトビア	VI	ヴァージン諸島
HT	ハイチ	RE	ラトビア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
HU	ハンガリー	RF	ラトビア	VE	ベネズエラ
HV	ハンガリー	RG	ラトビア	VG	ヴァージン諸島
HW	ハンガリー	RH	ラトビア	VI	ヴァージン諸島
HX	ハンガリー	RI	ラトビア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
HY	ハンガリー	RJ	ラトビア	VE	ベネズエラ
HZ	ハンガリー	RK	ラトビア	VG	ヴァージン諸島
IA	イギリス	RL	ラトビア	VI	ヴァージン諸島
IB	イギリス	RM	ラトビア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
IC	イギリス	RN	ラトビア	VE	ベネズエラ
ID	インドネシア	RO	ラトビア	VG	ヴァージン諸島
IE	アイルランド	RP	ラトビア	VI	ヴァージン諸島
IF	フランス	RR	ラトビア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
IG	ギリシャ	RS	ラトビア	VE	ベネズエラ
IH	ハンガリー	RT	ラトビア	VG	ヴァージン諸島
II	アイスランド	RU	ラトビア	VI	ヴァージン諸島
IL	イスラエル	RV	ラトビア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
IM	イタリア	RW	ラトビア	VE	ベネズエラ
IN	インド	RX	ラトビア	VG	ヴァージン諸島
IO	インド洋領土	RY	ラトビア	VI	ヴァージン諸島
IP	アイスランド	RZ	ラトビア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
IQ	イラク	SA	サウジアラビア	VE	ベネズエラ
IR	イラン	SB	サウジアラビア	VG	ヴァージン諸島
IS	アイスランド	SC	サウジアラビア	VI	ヴァージン諸島
IT	イタリア	SD	サウジアラビア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
IU	イタリア	SE	サウジアラビア	VE	ベネズエラ
IV	イボ	SF	サウジアラビア	VG	ヴァージン諸島
IW	アイスランド	SG	サウジアラビア	VI	ヴァージン諸島
IX	アイスランド	SH	サウジアラビア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
IY	アイスランド	SI	スロベニア	VE	ベネズエラ
IZ	アイスランド	SJ	スウェーデン	VG	ヴァージン諸島
JA	ジャマイカ	SK	スウェーデン	VI	ヴァージン諸島
JB	ジャマイカ	SL	スロベニア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
JC	ジャマイカ	SM	スロベニア	VE	ベネズエラ
JD	ジャマイカ	SN	スロベニア	VG	ヴァージン諸島
JE	ジャージー	SO	スロベニア	VI	ヴァージン諸島
JF	ジャージー	SP	スロベニア	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
JG	ジャージー	SQ	スロベニア	VE	ベネズエラ
JH	ジャージー	SR	スロベニア	VG	ヴァージン諸島
JI	ジャージー	SS	スロバキア	VI	ヴァージン諸島
JK	ジャージー	ST	セント・トメ・プリンシペ	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
JL	ジャージー	SV	エルサルバドル	VE	ベネズエラ
JM	ジャマイカ	SW	スウェーデン	VG	ヴァージン諸島
JN	ジャマイカ	SX	スウェーデン	VI	ヴァージン諸島
JO	ヨルダン	SY	スウェーデン	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
JP	日本	SZ	スウェーデン	VE	ベネズエラ
JQ	日本	TA	タジキスタン	VG	ヴァージン諸島
JR	日本	TB	タジキスタン	VI	ヴァージン諸島
JS	日本	TC	タジキスタン	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
JT	日本	TD	タジキスタン	VE	ベネズエラ
JU	日本	TE	タジキスタン	VG	ヴァージン諸島
JV	日本	TF	タジキスタン	VI	ヴァージン諸島
JW	日本	TG	タジキスタン	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
JX	日本	TH	タイ	VE	ベネズエラ
JY	日本	TI	タイ	VG	ヴァージン諸島
JZ	日本	TJ	タジキスタン	VI	ヴァージン諸島
KA	カタール	TK	タジキスタン	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
KB	カタール	TL	トルクメニスタン	VE	ベネズエラ
KC	カタール	TM	タジキスタン	VG	ヴァージン諸島
KD	カタール	TN	トンガ	VI	ヴァージン諸島
KE	ケニア	TO	トンガ	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
KF	ケニア	TP	トンガ	VE	ベネズエラ
KG	キルギス	TQ	トンガ	VG	ヴァージン諸島
KH	カンボジア	TR	トリニダード・トバゴ	VI	ヴァージン諸島
KI	キリバティ	TS	トリニダード・トバゴ	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
KJ	キリバティ	TT	トリニダード・トバゴ	VE	ベネズエラ
KK	韓国	TU	トルクメニスタン	VG	ヴァージン諸島
KL	韓国	TV	トンガ	VI	ヴァージン諸島
KM	コモロ	TW	台湾	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
KN	セント・クリストファー・ネイビス	TX	台湾	VE	ベネズエラ
KO	韓国	TY	台湾	VG	ヴァージン諸島
KP	北朝鮮	TZ	タンザニア	VI	ヴァージン諸島
KQ	韓国	UA	ウクライナ	VC	セント・ビンセント・グレナディーン
KR	韓国	UB	ウクライナ	VE	ベネズエラ
KS	カザフスタン	UC		VG	ヴァージン諸島
KT	韓国	UD		VI	ヴァージン諸島
KU	クウェート	UE		VC	セント・ビンセント・グレナディーン
KV	カザフスタン	UF		VE	ベネズエラ
KW	クウェート	UG		VG	ヴァージン諸島
KX	カザフスタン	UH		ハン	

細胞及び末梢血細胞の利用を好適に例示できる。それら細胞の取得は当業者に周知である。例えば、骨髓細胞の利用は、骨髓移植における場合に準ずることができる。上記第1医薬組成物としては、造血前駆細胞を多く含む骨髓細胞、成熟リンパ球（活性化リンパ球を除く）を含む脾臓細胞、同末梢血細胞又はそれらの混合物からなる寛容原の利用が好ましく、一方、第2医薬組成物としては、上記骨髓細胞からなる寛容原の利用が望ましい。

尚、上記第1及び第2医薬組成物の両者における有効成分分としては、上記の通り骨髓細胞の利用が好ましいが、その他にも、例えばG-CSF等のサイトカインで骨髓より動員される造血幹細胞を含む末梢血細胞は、成熟リンパ球及び造血前駆細胞の両者要素を含むことより、また細胞の入手が容易である点より、同様に好ましい有効成分として利用できる。

第1及び第2の医薬組成物において、かかる有効成分は、通常この種の細胞成分からなる各種医薬製剤と同様に、一般的に医薬製剤形態に調製することができる。かかる医薬製剤としては、各種の形態が所望により選択できる。その代表的なものとしては、注射剤を例示することができる。

20 ことができる。之等の医薬製剤形態への調製に際し使用される製剤担体としては、この分野で従来よりよく知ら

薬形態や使用に供する形態等には特に制限はない。

例えば上記第1及び第2の医薬組成物は、一つの医薬形態中に含ませることができ、或いは所望により、それらを別途の医薬形態として分けておくこともできる。即ち、後述する本発明医薬の使用例に代表されるように、

所望の免疫寛容を達成するという本発明の効果が奏される限りにおいて、その医薬形態乃至使用に供される形態には特に制限はない。

本発明に係わる第1及び第2の医薬組成物において共通する有効成分である、造血幹細胞、造血前駆細胞、成熟リンパ球又はそれら混合物を含む寛容原としては、例えば移植臓器ドナー（マウスでは、ドナーと同系）由来のものを挙げることができる。該有効成分は、上記各細胞を含む骨髓細胞、脾臓細胞、末梢血細胞又はそれらの混合物であることができる。

之等寛容原の分離及び単離は、公知の方法に従うことができる。例えば山本らの文献[Blood, Vol. 88, pp445-454 (1996)]や「細胞免疫実験操作法」[Mishell B. B., Shigi S. M. 編、今井勝行、川口進、原田孝之供訳、理工学社、3-12頁、1982年]等に記述されている方法等が参照される。

移植臓器ドナー（ヒト）からの寛容原としては、骨髓

及びプロカルバジン (procarbazine) 等が挙げられ、シクロスポリン A (ciclosporin A, CsA) やステロイド類は、之等抗有糸分裂剤とは作用機構が顕著に相違することから、免疫寛容の誘導には適さないものとされている。

- 5 早川らは、F K 5 0 6 を用いてドナー特異的な免疫抑制状態を誘導する試みを報告している〔慶応医学、72(3), 163-176 (1995)〕。同様に、村松らは、1 5 - D S G による免疫寛容導入の可能性について報告している〔第20回日本マイクロサージャリー学会抄録、89-90頁 (1994)〕。
- 10 また、本発明者は先に、マウスを用いて、骨髓細胞（特に造血幹細胞）を門脈内又は静脈内投与すると肝臓に捕捉され、キメリズムが成立し、免疫学的寛容が誘導されることを報告している〔Eur. J. Immunol., 24: 1558 (1994)〕。
- 15 本発明の目的は、臓器移植において所望の免疫寛容を達成させる（成立させる）技術を提供することにある。即ち、現在の免疫抑制剤による維持（免疫抑制剤の長期投与）を必要とせず、従ってこれに伴われる重大な副作用等を確実に回避して、確実に移植臓器の維持を可能と
- 20 する新しい技術を提供することにある。

本発明者らは鋭意研究の結果、下記構成の医薬品が上記目的に合致することを見出し、ここに本発明を完成す

るに至った。

発 明 の 開 示

本発明によれば、まず、臓器移植術を施される患者に免疫寛容を誘導するための医薬であって、造血幹細胞、造血前駆細胞、成熟リンパ球又はそれら混合物を含む寛容原の有効量を製剤担体と共に含有する門脈内投与用第1医薬組成物及び上記寛容原の有効量を製剤担体と共に含有する静脈内投与用の第2医薬組成物からなることを特徴とする免疫寛容誘導剤、特に骨髓細胞を寛容原とする上記免疫寛容誘導剤が提供される。

また本発明によれば、臓器移植術を施される患者に、放射線照射と共に適用して免疫寛容を誘導するための医薬であって、造血幹細胞、造血前駆細胞又はそれら混合物を含む寛容原の有効量を製剤担体と共に含有することを特徴とする免疫寛容誘導剤、特に骨髓細胞を寛容原とする上記免疫寛容誘導剤が提供される。

本発明免疫寛容誘導剤の利用によれば、前述した目的に合致する所望の免疫寛容を達成でき、臓器移植における移植臓器の良好な維持が可能となる。

本発明免疫寛容誘導剤は、上記の通り、門脈内投与用の第1医薬組成物と静脈内投与用の第2医薬組成物との両者を必須とし、その限りにおいて、それら組成物の医

明 細 書

免疫寛容誘導剤

技 術 分 野

本発明は、臓器移植、より詳しくは移植された臓器の
5 維持、を可能とする免疫寛容を達成できる免疫寛容誘導
剤に関する。

背 景 技 術

臓器移植にとり、免疫抑制剤は不可欠の存在となっ
ており、目下、次々と新たな免疫抑制剤が開発されてい
る。
10 かかる免疫抑制剤は、その使用目的（用途）から、2つ
に分けられる。一方は、予防的に拒絶反応を抑制する目
的で、連日、移植臓器が体内にある限り服用され続ける
ものであり、維持免疫抑制剤、予防的免疫抑制剤、基礎
的免疫抑制剤等と呼ばれる。他方は、維持免疫抑制をし
15 ているにも拘わらず発症する拒絶反応、主として細胞性
拒絶反応を治療する目的で、短期間ではあるが、強力に
免疫抑制を行うために大量用いられるものであり、拒絶
反応治療剤等と呼ばれる。

しかしながら、之等の免疫抑制剤は、その主作用及び
20 副作用のいずれもが人体にとり無害とはいえず、その長
期投与による維持や大量投与等を必要とするため、いず
れも無視できないかなりの毒性乃至副作用を伴う。また、

上記免疫抑制剤の単独投与では十分な免疫抑制効果を奏し得ず、発症した拒絶反応を高率に治療することはできない。

一方、臨床的に免疫抑制剤の投与がなされていなかったにも拘わらず、移植臓器が無事に維持される報告が散見されており、これは免疫寛容状態が誘導されたためと考えられている。かかる免疫寛容の成立によれば、上記免疫抑制剤の投与は不要となる。従って、人為的に免疫寛容を誘導することが臓器移植における最終目標として注目され、これについて種々の研究成果が報告されている。

かかる人為的な免疫寛容誘導方法としては、例えば、以下の報告が参照される。

脾臓細胞や骨髄細胞の寛容原 (tolerogen) 移入と抗有糸分裂剤 (antimitotic drug) との併用による寛容誘導 [Fukuoka Acta Med., 81(1), 20-40 (1990); Microbiol. Immunol., 32(3), 283-292 (1988)等]。

ここで、抗有糸分裂剤としては、6-メルカプトプリン (6-mercaptopurine)、メソトレキセート (methotrexate)、サイクロホスファミド (cyclophosphamide, CP)、5-フルオロウラシル (5-fluorouracil)、アザチオプリン (azathioprine, AZP)

れている薬学的に許容される各種のものを広く利用することができる。その調製も常法に従うことができる。之等の製剤の調製に際しては、また現在汎用されている各種の輸液用製剤の利用も可能である。

- 5 尚、本発明において上記医薬製剤は、移植に際して移植臓器ドナーより用時調製することもできる。

本発明における第1及び第2の医薬組成物において、第1医薬組成物は門脈内投与を必須とし、第2医薬組成物は静脈内投与を必須とする。之等各医薬組成物の投与
10 時期、投与量等は、所望の免疫寛容が達成されることを前提として、当業者により適宜決定でき、特に限定されるものではない。

代表的な投与の態様を例示すれば、まず第1医薬組成物を門脈内投与し、その後第2医薬組成物を静脈内投与
15 する。この第2の医薬組成物の静脈内投与は、第1の医薬組成物の門脈内投与後、脾細胞のリンパ球混合反応において宿主細胞のドナーのアロ抗原に対する反応性が最小となった（例えばマウスでは約4日目）後、再び上がりかけた時期（マウスでは5日目）に行われるのがよい。

- 20 第1医薬組成物の門脈内投与量は、門脈内投与後のリンパ球混合反応でドナーのアロ抗原に対する反応性が最小（反応抑制が最大）となる時期に反応抑制度がプラト

ーに達するための最小用量（マウスでは 3×10^7 個）を目安とするのが適当である。

また、第2医薬組成物の静脈内投与量は、通常の主要組織適合遺伝子複合体（MHC）不適合の骨髓移植（マウスでは致死量の放射線照射後）において、宿主の免疫系を再構築するのに十分な量（マウスでは 3×10^7 個）を目安とすることができる。

尚、上記において、脾細胞のリンパ球混合反応試験は、常法に従い実施することができる〔前記「細胞免疫実験操作法」、147-149頁、1982年〕。また、ヒトにおける門脈内及び静脈内投与量は、通常の骨髓移植におけるそれらに準ずることができる。例えば、骨髓細胞として、 3×10^8 個/kg 程度或はそれ以上の投与量を例示することができる。

かくして、本発明の上記第1医薬組成物の門脈内投与に続く第2医薬組成物の静脈内投与によって、所望の免疫寛容が誘導され、移植臓器の良好な維持が可能となる。

従って、本発明はかかる特定の処置による免疫寛容誘導方法をも提供するものである。

本発明方法により達成される上記効果は、移植臓器の移植術施行の時期とは無関係である。従って、当該移植術は、本発明処置と平行して、或は本発明処置による免

疫寛容が達成された後のいずれにも良好に行うことができる。

尚、本発明に係わる免疫寛容の誘導に際しては、本発明の効果が害されない限りにおいて、通常この種の処置
5 に際して利用されることの知られている各種の医療処置
や他の医薬製剤の投与等を併用することもできる。

その例としては、前述した各種の免疫抑制剤の投与を
例示できる。この免疫抑制剤の投与は、用いられる免疫
抑制剤、その投与手段、投与量、投与時期等は、当業者
10 により適宜決定できる。

特に好ましい免疫抑制剤としては、代表的には、シク
ロスポリンA、FK506等を例示でき、その投与量、
用法等は既知の市販品のそれらに従うことができる。該
免疫抑制剤の投与は、特に、第1医薬組成物の門脈内投
15 与後、短期的に、例えば門脈内投与後2日目程度と5日
目程度の1乃至2回の免疫抑制剤の投与によるのが好ま
しい。

更に、本発明によれば、より侵襲の少ない処置で確実に
キメリズムを導入して、免疫寛容状態を長期間維持で
20 きる免疫寛容誘導技術が提供できる。

即ち、本発明によれば、臓器移植を施される患者に、
放射線照射と共に適用して免疫寛容を誘導するための医

薬であって、造血幹細胞、造血前駆細胞又はそれら混合物を含む寛容原の有効量を製剤担体と共に含有することを特徴とする免疫寛容誘導剤が提供される。

かかる本発明免疫寛容誘導剤の門脈内又は静脈内への
5 単回投与による場合でも、これが放射線照射と共に患者に適用される場合は、前述した目的に合致する所望の免疫寛容を達成でき、臓器移植における移植臓器の良好な維持が可能となる。

上記放射線照射と共に適用される本発明医薬において
10 有効成分とする、造血幹細胞、造血前駆細胞又はそれら混合物を含む寛容原は、例えば造血幹細胞や造血前駆細胞を含む骨髓細胞、末梢血細胞、それらの混合物であることができる。

移植臓器ドナー（ヒト）からの該寛容原としては、骨
15 髄細胞、臍帯血細胞及びG-CSF等のサイトカインで動員される造血幹細胞を含む末梢血細胞を具体例として例示できる。

放射線照射と共に適用される本発明医薬における上記
寛容原の分離及び単離技術、医薬の調製法、医薬形態、
20 医薬製剤の調製に用いられる製剤担体等、その投与経路、投与量において、前述した門脈内投与用第1医薬組成物及び静脈内投与用第2医薬組成物におけるそれらと同様

とすることができる。

但し、上記本発明医薬は、放射線照射と共に適用されること、即ち放射線照射される患者にこれを門脈内又は静脈内投与されることを必須とする。

- 5 その投与量は、通常の主要組織適合遺伝子複合体（MHC）不適合の骨髄移植（マウスでは致死量の放射線照射後）において、宿主の免疫系を再構築するのに十分な量（マウスでは 3×10^7 個）を目安とすることができる。

- 10 上記マウスにおける投与量を目安として、また通常の骨髄移植におけるそれらに準じて、本発明医薬の投与量は適宜決定できる。その具体例としては、例えば骨髄細胞として 3×10^8 個 / kg 程度或いはそれ以上を例示することができる。

- 15 ここで放射線照射は、常法に従うことができる。より具体的には、臓器移植術が施される患者（レシピエント）に、所定量の放射線、例えば全身照射（TBI）による1回の放射線照射として、6.5 Gy 以上で且つ致死量に満たない量（sublethal）、好ましくは7.0 Gy 程度の放射線を照射することにより実施される。かかる放射
20 線量は、レシピエントの骨髄細胞が回復する放射線量としても特徴付けられる。

上記放射線照射は、本発明医薬の投与の前に行うこと

ができ、通常、放射線照射後約 2 4 時間以内に投与されるのが好ましい。

かかる本発明によれば、レシピエントへの侵襲の少ない単回投与処置によって、本発明所望の効果が奏される
5 利点がある。

かくして、放射線照射との併用による本発明医薬の投与により、所望の免疫寛容が誘導され、移植臓器の良好な維持が可能となる。

本発明は、かかる放射線照射との併用による免疫寛容
10 誘導処置方法をも提供するものである。

かかる放射線照射との併用方法によって、所望の免疫寛容が誘導され、移植臓器の良好な維持が可能となる現象もまた、移植臓器の移植術施行の時期とは関係しない。

また、上記併用方法の実施に際しても、本発明の効果が
15 が害されない限りにおいて、更に通常この種の処置に際して利用される各種の医療処置や他の医薬製剤、例えばシクロスポリン A、FK 506 等の各種の免疫抑制剤等を併用することができる。

図面の簡単な説明

20 図 1 は、試験例 3 における皮膚移植生着の結果を示す図面である。

図 2 は、試験例 4 における皮膚移植生着の結果を示す

図面である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明有効成分につき行われた試験例を挙げる。

5 試験例 1

以下の試験例における免疫寛容誘導は、(1)異系ドナーの脾細胞又は骨髓細胞の門脈内注射及び(2)異系ドナーの骨髓細胞の静脈内注射によって行い、免疫寛容の成立は、拒絶反応を最も受けやすい臓器である皮膚（ドナーと同系）の移植による生着の程度を観察してその指標とした。

(1) 脾細胞浮遊液の調製

8週齢雌性BALB/cCrSlcマウス（体重19-22g, BALB/c; Japan SLC Inc.）より脾細胞を採取し、RPMI 1640溶液（Nikken Bio Med. Lab.）中において200ゲージのステンレススチールメッシュ上で無鉤ピンセットにてほぐし、単離脾臓細胞を得た。これをRPMI 1640溶液にて1回洗浄後、トリス塩酸アンモニウム溶液（0.75% NH₄Cl, 0.017M Tris-HCl, pH 7.5）にて溶血し、RPMI 1640溶液にて更に2回洗浄した後、同液中に脾細胞を浮遊させて脾細胞浮遊液（ 1.0×10^8 /ml濃度）を調製した。

(2) 骨髓細胞浮遊液の調製

8週齢雌性BALB/cマウスより大腿骨及び脛骨を取り外し、それぞれ膝関節側よりシリンジ（2.5ml, Code No. SS-02S, Terumo Co., Ltd.）につけた22ゲージ針（Code No. NN-2225R, Terumo Co., Ltd.）を刺入し、
5 シリンジ中のRPMI 1640溶液にて骨髓細胞を滅菌シャーレ（90×15mm, Iwaki Clinical Test Ware）へ押し流した後、RPMI 1640溶液中に懸濁させ、得られる骨髓細胞をRPMI 1640溶液にて1回洗浄後、同溶液中に浮遊させて所望の骨髓細胞浮遊液（ 1.0×10^8
10 /ml濃度）を調製した。

（3）門脈内注射

10週齢雌性C57BL/6CrSlcマウス（B6；体重20-24g、Japan SLC Inc.）をペントバルビタール（Pitman-Moor Inc.；37.5mg/kg体重i.p.）麻酔下にて剃
15 毛、消毒し、腹部正中切開を行った後、腸間膜を露出させ、1mlツベルクリン用シリンジにつけた27ゲージ針（Terumo Co., Ltd.）を腸間膜脂肪組織を経て刺入させ、前記（1）で調製したBALB/cマウスの脾細胞又は骨髓細胞の 3×10^7 個（浮遊液 0.3ml）を門脈内
20 に注射投与した。

（4）静脈内注射

前記（1）で得た骨髓細胞浮遊液を 1×10^8 /ml濃

度に調整し、その 3×10^7 個 (0.3ml) を、上記 (3) の門脈内注射後 5 日目に、宿主マウスの尾静脈より注射投与した。

(5) 皮膚移植

- 5 門脈内注射後 7 日目に皮膚移植を行った。皮膚移植片の調整及び移植方法は、文献記載の方法 [Mayumi et al., Jpn. J. Surg., 18, 548-557 (1988)] を参照して、以下の通り行った。

- 即ち、8 週齢 B A L B / c マウスをドナーとして、エ
10 チルエーテル (Nacalai Tesque Inc.) 麻醉下で屠殺した。除毛剤 (Feather Hair Remover, Feather Safty Razor Co., Ltd.) にて全身の体毛を除去し、70% アルコール溶液にて除菌した後、皮膚全層を剥離採取した。ピンセット (先曲がり先細無鉤) 及び滅菌綿棒を用いて可及的
15 に皮下脂肪組織を剥離した後、皮膚片 (1.2×1.5cm 四方) に細切し、頭側の一辺にマーカーとして 1 mm の切開を加え、冷却した無菌のリン酸緩衝食塩水 (Dulbecco's PBS(-), Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) 中に浮遊させた。
- 20 B 6 宿主マウスをペントバルビタール (37.5mg/kg 体重 i. p.) で麻醉した後、右背側部を手指による抜毛及び前記除毛剤により除毛 (3.0×3.5cm 四方) し、70% アル

コール溶液にて除菌して移植のための術野を作製した。

剥離面に上記調製したBALB/cの皮膚片をマーカーを尾部に向けて設置し、6-0針付きナイロン縫合糸(Ethilon; Ethicon Inc.)にて8針(4辺の中央と4角)を縫合した。皮膚移植面を硫酸フラジオマイシン軟膏付きガーゼ(2.0×2.5cm四方, Sofratulle; Japan Roussel Co., Ltd.)で覆い、更に粘着性伸縮包帯(Elatex; Alcare Co., Ltd.)で巻いた。

皮膚移植生着の有無は、移植後2週間目より観察した。

10 (6) 結果

結果を下記表1に示す。

表 1

	寛容処置		皮膚移植生着	
	p. v. 投与	i. v. 投与	移植後経過時間(週)	生着率(%)
15 試験群 1	脾細胞	骨髓細胞	3 6	100(10/10)
試験群 2	脾細胞	脾細胞	1 8	20 (1/5)
試験群 3	骨髓細胞	骨髓細胞	3 6	67 (4/6)
対照群 1	脾細胞	—	3	0 (0/4)
対照群 2	骨髓細胞	—	3	0 (0/4)

20

(7) 結果の説明と考察

試験群1 : BALB/cマウスの脾細胞を10匹の

M H C が不適合である B 6 マウスの門脈内に注射後、5 日目に B A L B / c マウスの骨髓細胞を静脈内注射し、7 日目に皮膚移植を行った結果、移植後 3 6 週目の時点で 1 0 匹中 1 0 匹のマウスで皮膚移植片が生着した。

- 5 試験群 2 : B A L B / c マウスの脾細胞を 5 匹の B 6 マウスの門脈内に注射後、5 日目に B A L B / c マウスの脾細胞を静脈内注射し、7 日目に皮膚移植を行った結果、移植後 1 8 週目の時点で 5 匹中 1 匹のマウスで移植片が生着したが、6 週目で 1 匹、7 週目で 3 匹のマウス
10 で皮膚移植片が拒絶された（脱落した）。

- 試験群 3 : B A L B / c マウスの骨髓細胞を 6 匹の B 6 マウスの門脈内に注射後、5 日目に B A L B / c マウスの骨髓細胞を静脈内注射し、7 日目に皮膚移植を行った結果、移植後 3 6 週目の時点で 6 匹中 4 匹のマウス
15 で皮膚移植片が生着した。

対照群 1 : B A L B / c マウスの脾細胞を 4 匹の B 6 マウスの門脈内に注射後、7 日目に皮膚移植を行った結果、移植後 2 週目で 2 匹のマウスで、また 3 週目で残りの 2 匹のマウスで、皮膚移植片が拒絶された（脱落した）。

- 20 対照群 2 : B A L B / c マウスの骨髓細胞を 4 匹の B 6 マウスの門脈内に注射後、7 日目に皮膚移植を行った結果、移植後 2 週目で 2 匹のマウスで、また 3 週目で

残りの 2 匹のマウスで皮膚移植片が拒絶された。

以上の結果から、第 1 医薬製剤の門脈内投与後における第 2 医薬製剤の静脈内投与によれば、長期に亘るドナー皮膚移植片の生着（ドナーのアロ抗原に特異的な免疫寛容の維持）が行い得ることが判る。

尚、上記試験群 3 において、骨髓細胞の門脈内投与（0 日目）と静脈内投与（5 日目）との間に、免疫抑制剤を投与すれば、皮膚移植片の生着率の向上が認められた。以下、このことを明らかにする試験例を挙げる。

10 試験例 2

（1）骨髓細胞の調製並びに門脈内及び静脈内注射

上記試験例 1 の（2）、（3）及び（4）と同様にした。

（2）免疫抑制剤の投与

15 免疫抑制剤としてシクロスポリン A（Ciclosporin A, Cs A: Sandimmun, 250mg/5ml 溶液, Novartis Pharma K. K.）10 mg / kg 体重もしくは FK 506（10mg/1ml 溶液, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.）1 mg / kg 体重を、門脈内注射後 2 日目と 5 日目に腹腔内注射した。

（3）皮膚移植

試験例 1 の（5）と同様とした。

(4) 結果

結果を下記表 2 に示す。

表 2

	寛 容 処 置			皮 膚 移 植 生 着	
	p. v. 投与	免疫抑制剤投与	i. v. 投与	移植後経過時間(週)	生着率(%)
試験群3	骨髓細胞	—	骨髓細胞	3 6	67 (4/6)
試験群4	骨髓細胞	CsA	骨髓細胞	3 2	80 (4/5)
試験群5	骨髓細胞	FK506	骨髓細胞	3 0	83 (5/6)
対照群2	骨髓細胞	—	—	3	0 (0/4)

(5) 結果の説明と考察

試験群 3 及び対照群 2 については、試験例 1 に詳述した通りである。

試験群 4 : B A L B / c マウスの骨髓細胞を 5 匹の B 6 マウスの門脈内に注射後、2 日目と 5 日目に C s A を投与し、更に 5 日目に B A L B / c マウスの骨髓細胞を静脈内注射し、7 日目に皮膚移植を行った結果、移植後 6 週目で 1 匹のマウスで皮膚移植片が拒絶されたが、移植後 3 2 週目の時点で 5 匹中 4 匹のマウスで皮膚移植片が生着した。

試験群 5 : B A L B / c マウスの骨髓細胞を 6 匹の B 6 マウスの門脈内に注射後、2 日目と 5 日目に F K

5 0 6 を投与し、更に 5 日目に B A L B / c マウスの骨髄細胞を静脈内注射し、7 日目に皮膚移植を行った結果、移植後 6 週目で 1 匹のマウスで皮膚移植片が拒絶されたが、移植後 3 0 週目の時点で 6 匹中 5 匹のマウスで皮膚移植片が生着した。

5 之等のことから次のことが判る。即ち、従来、C s A や F K 5 0 6 等の免疫抑制剤は、寛容原と併用して免疫寛容を誘導させるには適さないものとされてきたが、本発明に従う免疫誘導剤としての第 1 医薬組成物の門脈内
10 投与と第 2 医薬組成物の静脈内投与との組合せに、これを併用するときには、皮膚生着率の向上が認められ、免疫寛容にも有効であることが判明した。

以上のように本発明によれば、臨床的応用が十分に期待できる新しい免疫寛容誘導技術を提供できる。

15 試験例 3

(1) 骨髄細胞の調製並びに門脈内及び静脈内注射
上記試験例 1 の (2)、(3) 及び (4) と同様にした。

(2) 免疫抑制剤の投与

20 C s A の 1 0 m g / k g 体重を、門脈内注射後、2 日目と 5 日目に腹腔内注射した。

(3) 皮膚移植

門脈内注射と同日に皮膚移植を実施した以外は、上記試験例 1 の (5) と同様に行った ($n = 6$)。尚、対照として C 3 H マウス皮膚片を使用した群をおいた ($n = 4$)。

5 (4) 結果

結果を図 1 に示す。

同図において、縦軸は皮膚移植生着率 (%) を、横軸は皮膚移植からの経過時間 (週) を、グループ 1 は試験群を、グループ 2 は対照群をそれぞれ示す。

- 10 この試験例の結果により、第 1 医薬組成物の門脈内投与による免疫寛容誘導の操作と臓器移植とを同時に行うことが可能であることが判明した。それ故、ヒトの場合、脳死ドナーからの第 1 医薬組成物 (骨髄細胞等) の門脈内投与と臓器移植が同時に実施可能となる。この方法は、
- 15 骨髄中の T 細胞を除去しなくても移植片対宿主反応 (G v H R) も発症せず、免疫抑制剤も 2 回の投与で長期間の免疫寛容が可能となり、画期的な方法と考えられる。

試験例 4

- 20 免疫寛容誘導は、以下のとおり、異系ドナーの骨髄細胞の門脈内又は静脈内注射によって行い、免疫寛容の成立は、拒絶反応を最も受けやすい臓器である皮膚 (ドナ

ーと同系)の移植による生着の程度を観察してその指標とした。

(1) 骨髓細胞浮遊液の調製

ドナーマウスより大腿骨及び脛骨を取り外し、それぞれ、膝関節側よりシリンジ (2.5ml, Code No. SS-02S, Terumo Co., Ltd.) につけた 22 ゲージ針 (Code No. NN-2225R, Terumo Co., Ltd.) を刺入し、シリンジ中の R P M I 1 6 4 0 溶液にて骨髓細胞を滅菌シャーレ (90 × 15mm, Iwaki Clinical Test Ware) へ押し流した後、
10 R P M I 1 6 4 0 溶液中に懸濁させ、得られる骨髓細胞を R P M I 1 6 4 0 溶液にて 1 回洗浄後、同溶液中に浮遊させて所望の骨髓細胞浮遊液 (1×10^8 /ml 濃度) を調製した。

(2) 放射線照射

15 レシピエントマウスの放射線照射は、 ^{137}Cs を線源としたガンマセル 40 エグザクター (Nordion International Inc. 社製) を用いた 1 回の全身照射により行った。

(3) 門脈内注射

レシピエントマウスをペントバルビタール (Pitman-Moor Inc.; 37.5mg/kg 体重 i.p.) 麻酔下にて剃毛、消毒
20 し、腹部正中切開を行った後、腸間膜を露出させ、1ml-ツベルクリン用シリンジにつけた 27 ゲージ針 (Terumo

Co., Ltd.) を腸間膜脂肪組織を経て刺入させ、前記で調製したドナーマウスの骨髓細胞の 3×10^7 個 (浮遊液 0.3ml) を門脈内に注射投与した。

(4) 静脈内注射

- 5 前記で得たドナーマウスの骨髓細胞浮遊液を、 1×10^8 /ml 濃度に調整し、その 3×10^7 個 (0.3ml) をレシピエントマウスの尾静脈より注射投与した。

(5) 皮膚移植

- 皮膚移植片の調製及び移植方法は、文献記載の方法
10 [Mayumi et al., Jpn. J. Surg., 18, 548-557 (1988)] を参照して、以下の通り行った。

- 即ち、ドナーマウスをエチルエーテル (Nacalai
Tesque Inc.) 麻醉下で屠殺し、除毛剤 (Feather Hair
Remover, Feather Safty Razor Co., Ltd.) にて全身の
15 体毛を除去し、70% アルコール溶液にて除菌した後、皮膚全層を剥離採取した。ピンセット (先曲がり先細無鉤) 及び滅菌綿棒を用いて可及的に皮下脂肪組織を剥離後、皮膚片 (1.2×1.5 cm 四方) に細切し、頭側の一辺にマー
カーとして 1mm の切開を加え、冷却した無菌のリン酸緩衝
20 食塩水 (Dulbecco's PBS(-), Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) 中に浮遊させた。

レシピエントマウスをペントバルビタール (37.5mg/

kg体重 i. p.) で麻酔した後、右背側部を手指による抜毛及び前記除毛剤により除毛 (3.0×3.5cm 四方) し、70% アルコール溶液にて除菌して移植のための術野を作製した。

- 5 剥離面に上記調製したドナーの皮膚片をマーカーを尾部に向けて設置し、6-0 針付きナイロン縫合糸 (Ethilon; Ethicon Inc.) にて 8 針 (4 辺の中央と 4 角) を縫合した。皮膚移植面を硫酸フラジオマイシン軟膏付きガーゼ (2.0×2.5cm 四方, Sofratulle; Japan Roussel
- 10 Co., Ltd.) で覆い、更に粘着性伸縮包帯 (Elatex; Alcare Co., Ltd.) で巻いた。

(6) 寛容誘導

- ドナーとして、(BALB/c×DBA2) F₁ マウス (H-2K^d) (7-8 週齢、19-20 g、日本 S L C) を、レシピエントとして B 6 マウス (H-2K^b) (10-13 週齢、20-23 g、日本
- 15 S L C) を用い、レシピエントへの放射線照射 1 日後に、ドナー骨髓細胞を門脈内又は静脈内に投与した。皮膚移植は、骨髓細胞の門脈内又は静脈内投与と同日に実施し、皮膚移植生着の有無は、移植術後 3 週間目より観察した。

20 (7) 結果

結果を図 2 に示す。

図 2 において、縦軸は、皮膚生着率 (%) を、横軸は、

移植術後の経過週数（週）を示し、図中のグループ I は、放射線の 6.5 Gy 照射及び骨髓細胞の門脈内投与群（ $n = 3$ ）（Group I: 6.5Gy + pv($n: 3$)) における結果を、同グループ II は、放射線の 7.0 Gy 照射及び骨髓細胞の門脈内投与（ $n = 9$ ）又は同静脈内投与群（ $n = 5$ ）（Group II: 7Gy + pv($n: 9$) or iv($n: 5$)) における結果を、同グループ III は、放射線の 6.5 Gy 照射及び骨髓細胞の静脈内投与群（ $n = 7$ ）（Group III: 6.5Gy + iv($n: 7$)) における結果を、同グループ IV は、放射線の 6.0 Gy 照射及び骨髓細胞の門脈内投与（ $n = 5$ ）又は同静脈内投与群（ $n = 3$ ）（Group IV: 6.0Gy + pv($n: 5$) or iv($n: 3$)) における結果をそれぞれ示す。

（8）結果の説明

B6 マウスに 7.0 Gy、6.5 Gy 又は 6.0 Gy の TBI を行ない、約 24 時間後、（BALB/c × DBA/2）F1 マウス（CDF1）の骨髓細胞を門脈内（pv）又は静脈内（iv）に投与し、同日に皮膚移植を実施した。結果は、図 2 に示すように、7 Gy 照射したレシピエントマウスにおいては、門脈内及び静脈内投与群ともに、移植後 23 週（167 日）目の時点でドナー（CDF1）の皮膚移植片の生着率が 100% である（pv 投与群で 9 匹中 9 匹、iv 投与群で 5 匹中 5 匹生着）。それに対し

て、6. 0 Gy 照射したレシピエントマウスにおいては、門脈内及び静脈内投与群ともに、皮膚移植片は移植後3週以内に全てのレシピエントマウスで拒絶された（p v 投与群で5匹中5匹、i v 投与群で3匹中3匹拒絶）。

- 5 6. 5 Gy 照射したレシピエントマウスにおいては、移植後3週の時点で、静脈内投与群で7匹中1匹で皮膚移植片が拒絶されたが、門脈内投与群では13週の時点で3匹中3匹のレシピエントマウスで皮膚移植片が生着している。

10 (9) 考察

6. 5 Gy で門脈内投与群の方が生着がわずかに高かった。このことは、肝臓内にドナーの造血幹細胞が、より効率的に肝臓内にトラップされるため、レシピエントマウス内の放射線耐性の免疫担当細胞による拒絶反応から免れやすいためであると考えられる。
- 15

製剤例 1

- 骨髓細胞又は脾細胞を生理食塩水に懸濁して、 1×10^8 細胞 / ml の門脈投与用製剤を調製する。一方、骨髓細胞 1×10^8 細胞 / ml 生理食塩水の静脈投与用製剤を同様に調製する。
- 20

上記門脈投与用製剤は、ヒトの場合、通常 3×10^8 細胞 / kg 以上の骨髓細胞（T細胞が混入していても可）投

与量で投与されるのが好ましい。

製剤例 2

骨髓細胞を生理食塩水に懸濁して、 1×10^8 細胞 / ml
の細胞浮遊液を調製する。門脈投与用として、ヒトの場
5 合、通常 3×10^8 細胞 / kg 以上の骨髓細胞（2 % 程度以
下の少量の T 細胞が混入していても可）投与量で投与さ
れるのが好ましく、少なくとも当該投与量を含有する投
与用形態である注射剤を調製する。これは、放射線照射
と共に適用される免疫寛容誘導剤として有用である。

10

産業上の利用可能性

本発明免疫寛容誘導剤の利用によれば、臓器移植術を
施される患者に免疫寛容を誘導でき、確実に移植臓器の
維持が可能となる。

15

20

請 求 の 範 囲

1. 臓器移植術を施される患者に免疫寛容を誘導するための医薬であって、造血幹細胞、造血前駆細胞、成熟リンパ球又はそれら混合物を含む寛容原の有効量を製剤担体と共に含有する門脈内投与用第1医薬組成物及び上記寛容原の有効量を製剤担体と共に含有する静脈内投与用第2医薬組成物からなることを特徴とする免疫寛容誘導剤。
2. 寛容原が骨髓細胞である請求項1に記載の免疫寛容誘導剤。
3. 臓器移植術を施される患者に、放射線照射と共に適用して免疫寛容を誘導するための医薬であって、造血幹細胞、造血前駆細胞又はそれら混合物を含む寛容原の有効量を製剤担体と共に含有することを特徴とする免疫寛容誘導剤。
4. 寛容原が骨髓細胞である請求項3に記載の免疫寛容誘導剤。
5. 免疫寛容の誘導を所望される臓器移植術を施される患者に、造血幹細胞、造血前駆細胞、成熟リンパ球又はそれら混合物を含む寛容原の有効量を製剤担体と共に含有する門脈内投与用第1医薬組成物を門脈内投与する工程、及び、上記寛容原の有効量を製剤担体と共に含有

する静脈内投与用第2医薬組成物を静脈内投与する工程を含むことを特徴とする免疫寛容誘導方法。

6. 門脈内投与と静脈内投与との間に、免疫抑制剤を投与する請求項5に記載の方法。

- 5 7. 免疫寛容の誘導を所望される臓器移植術を施される患者に、放射線照射する工程、及び、造血幹細胞、造血前駆細胞又はそれら混合物を含む寛容原の有効量を製剤担体と共に含有する医薬組成物を投与する工程を含むことを特徴とする免疫寛容誘導方法。
- 10 8. 臓器移植術を施される患者に免疫寛容を誘導する請求項1又は3に記載の免疫寛容誘導剤の製造のための、造血幹細胞、造血前駆細胞、成熟リンパ球細胞又はそれら混合物を含む寛容原の使用。

1 / 2

FIG. 1

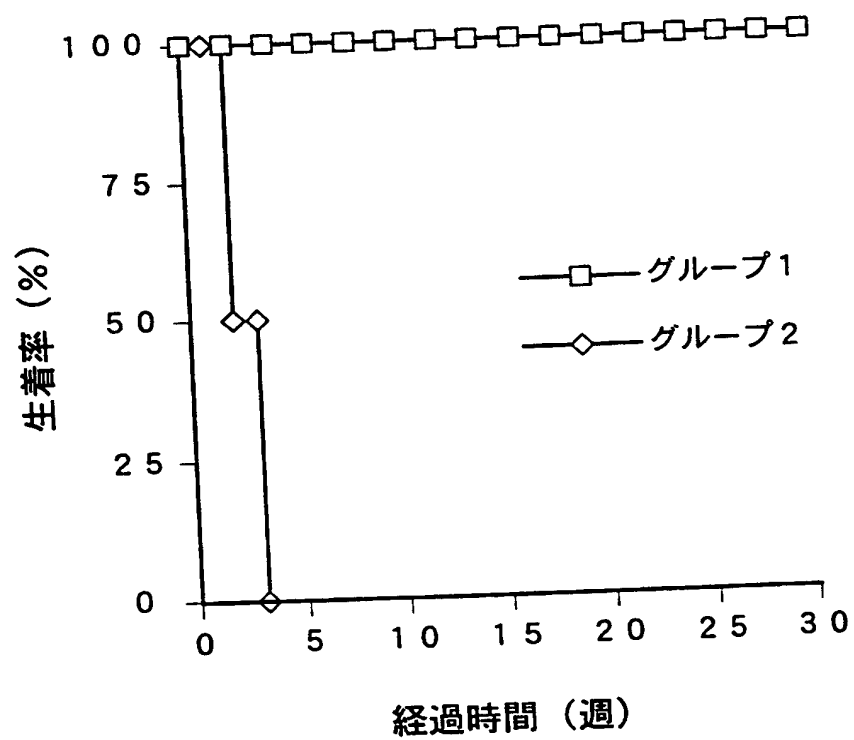
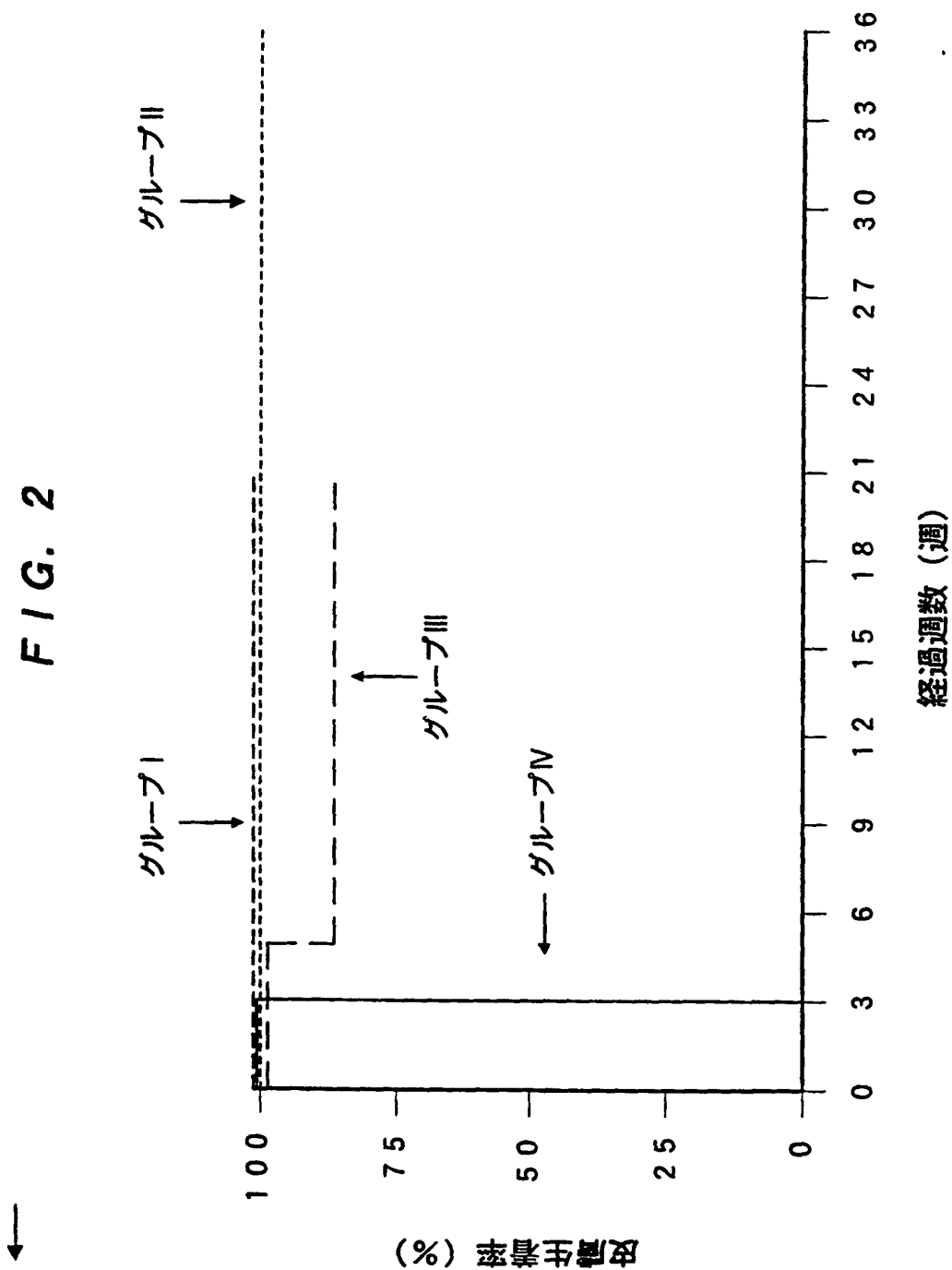


FIG. 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00909

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K35/28, 35/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K35/00-35/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1940-1998 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1998
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1998

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), BIOSIS (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHANG, Y. et al., Eur. J. Immunol. 1994, Vol. 24, No. 7, pages 1558-1565	1-4, 8
A	JP, 60-502103, A (The Trustees of Columbia University in the City of New York), December 5, 1985 (05. 12. 85) & EP, 159325, A & US, 4861704, A & US, 4946438, A	1-4, 8
A	JP, 6-298654, A (Sumitomo Electric Industries, Ltd.), October 25, 1994 (25. 10. 94) (Family: none)	1-4, 8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
June 1, 1998 (01. 06. 98)

Date of mailing of the international search report
June 9, 1998 (09. 06. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00909

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5-7

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 5 to 7 relate to methods for inducing immune tolerance which involve the step of administering specific medicinal compositions to patients and, therefore, pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/00909

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K35/28, 35/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K35/00-35/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1940-1998年
 日本国公開実用新案公報 1971-1998年
 日本国登録実用新案公報 1994-1998年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), BIOSIS (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	ZHANG, Y. et al., Eur. J. Immunol. 1994, Vol. 24, No. 7, pages 1558-1565	1-4, 8
A	JP, 60-502103, A (ザ・トラスティーズ・オブ・コロ ンビア・ユニヴァーシテイ・イン・ザ・シテイ・オブ・ニュー・ヨ ーク) 5. 12月. 1985 (05. 12. 85) & EP, 159 325, A&US, 4861704, A&US, 4946438, A	1-4, 8
A	JP, 6-298654, A (住友電気工業株式会社) 25. 10 月. 1994 (25. 10. 94) (ファミリーなし)	1-4, 8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.06.98

国際調査報告の発送日

09.06.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号 100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 内田 淳子

4C 8115

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 5-7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲5-7は、患者に所定の医薬組成物を投与する工程を含む免疫寛容誘導方法に関するものであるから、手術又は治療による人体の体の処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00909

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ A61K35/28, 35/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ A61K35/00-35/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1940-1998 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1998
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1998

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), BIOSIS (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHANG, Y. et al., Eur. J. Immunol. 1994, Vol. 24, No. 7, pages 1558-1565	1-4, 8
A	JP, 60-502103, A (The Trustees of Columbia University in the City of New York), December 5, 1985 (05. 12. 85) & EP, 159325, A & US, 4861704, A & US, 4946438, A	1-4, 8
A	JP, 6-298654, A (Sumitomo Electric Industries, Ltd.), October 25, 1994 (25. 10. 94) (Family: none)	1-4, 8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
June 1, 1998 (01. 06. 98)

Date of mailing of the international search report
June 9, 1998 (09. 06. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00909

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5-7

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 5 to 7 relate to methods for inducing immune tolerance which involve the step of administering specific medicinal compositions to patients and, therefore, pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

11